

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : 2 753 970  
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)  
②1 N° d'enregistrement national : 96 11925

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : C 07 D 417/12, A 61 K 31/445 // (C 07 D 417/12, 277:82, 295:12)

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 01.10.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 03.04.98 Bulletin 98/14.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME — FR.

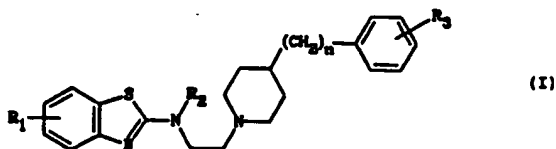
⑦2 Inventeur(s) : DARGAZANLI GIHAD, GEORGE PASCAL, LARDENOIS PATRICK, FROST JONATHAN, SCHOEMAKER JOHANNES, RENONES MARIA CARMEN et MAGAT PASCALE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 DERIVES DE N-(BENZOTHAZOL-2-YL) PIPERIDINE-1-ETHANAMINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑤7 Composés répondant à la formule générale (I)



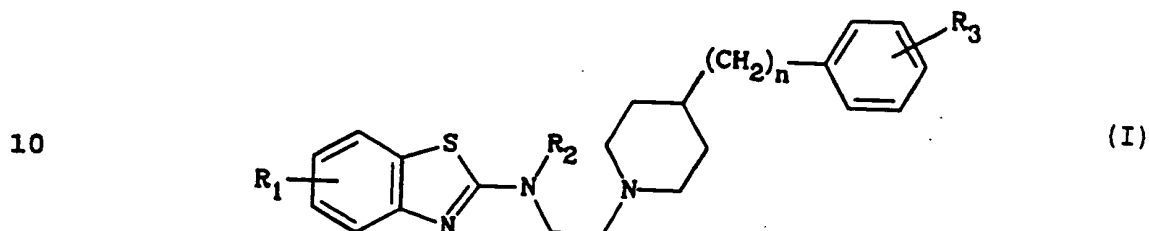
dans laquelle n représente le nombre 0, 1, 2 ou 3, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un ou deux atomes d'halogène.  
Application en thérapeutique.

FR 2 753 970 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de *N*-(benzothiazol-2-yl)pipéridine-1-éthanamine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

*n* représente le nombre 0, 1, 2 ou 3,

- 15 *R*<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy,  
*R*<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et  
*R*<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un ou deux atomes d'halogène.

20

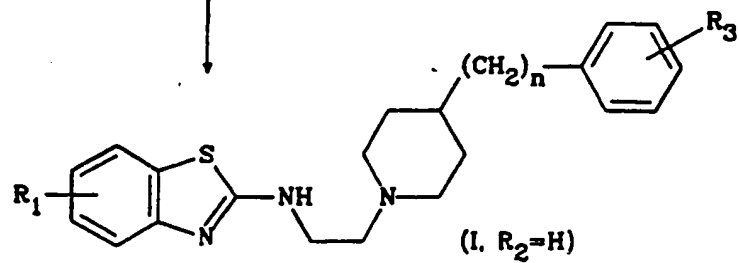
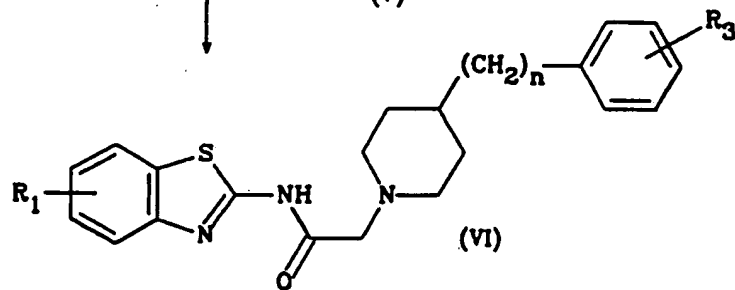
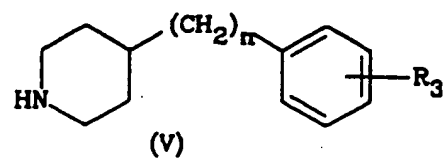
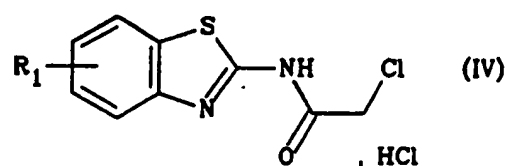
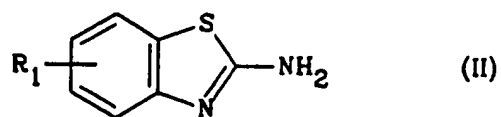
Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

- 25 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon des procédés illustrés par les schémas qui suivent.

- 30 Dans le cas des composés où *R*<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, et selon le schéma 1, on fait réagir un composé de formule générale (II), dans laquelle *R*<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus, avec le chlorure de chloroacétyle, de formule (III), dans des conditions analogues à celles décrites dans *Bull. Soc. Chim. France* (1962) 736-737, c'est-à-dire dans un solvant aprotique, par exemple le dioxane, à une température  
35 de 20 à 100°C.

On obtient un amide de formule générale (IV), qu'on fait réagir avec une pipéridine de formule générale (V), dans laquelle *n* et *R*<sub>3</sub> sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant polaire aprotique, par exemple le *N,N*-diméthylform

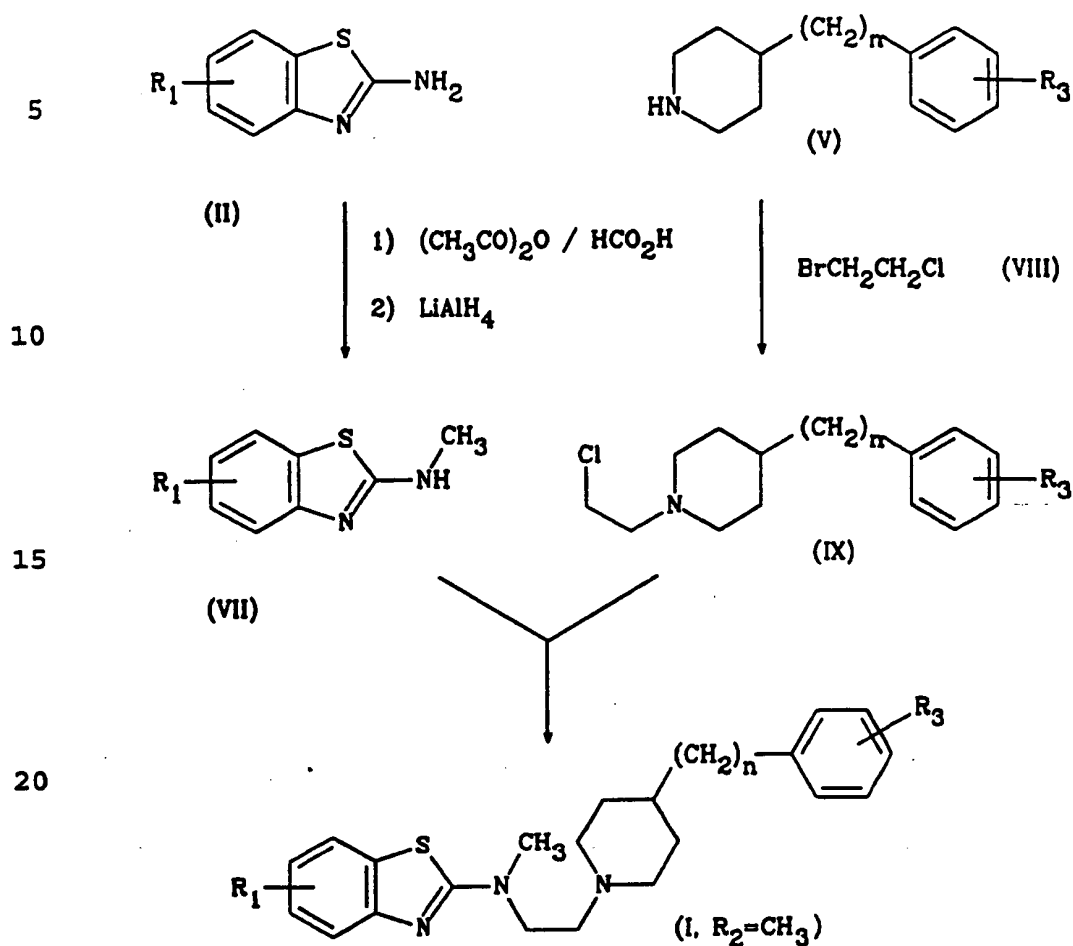
## Schéma 1



amide, à une température de 50 à 80°C, et en présence d'une base minérale, par exemple le carbonate de potassium. On obtient un amide de formule générale (VI) qu'on réduit finalement en amine de formule générale (I, avec  $R_2=H$ ), au  
5 moyen d'un agent réducteur simple ou complexe, tel qu'un hydrure alcalin ou métallique, par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium, l'hydrure de bore, le complexe hydrure de bore-tétrahydrofurane ou hydrure de bore-sulfure de méthyle, l'hydrure d'aluminium, dans un solvant inerte,  
10 aromatique ou étheré, par exemple le toluène, le xylène, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, à une température de 30 à 140°C, selon le solvant.

Dans le cas des composés où  $R_2$  représente un groupe méthyle,  
15 et selon le schéma 2, on fait réagir un composé de formule générale (II), dans laquelle  $R_1$  est tel que défini ci-dessus, d'abord avec un mélange d'anhydride acétique et d'acide formique, dans des conditions analogues à celles décrites dans *Tetrahedron Letters* (1982) 23(33) 3315-3318 et  
20 dans *J. Med. Chem.* (1966) 9 830-832, c'est-à-dire dans un solvant inerte, par exemple le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 40°C, puis on réduit l'intermédiaire *N*-formylé ainsi obtenu comme indiqué ci-dessus à propos du composé de formule générale (VI), pour obtenir une  
25 *N*-méthylbenzothiazol-2-amine de formule générale (VII). Par ailleurs on fait réagir une pipéridine de formule générale (V), dans laquelle  $n$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus, avec le 1-bromo-2-chloroéthane, dans les conditions classiques d'une telle réaction, c'est-à-dire dans un sol-  
30 vant polaire, par exemple le *N,N*-diméthylformamide, en présence d'une base minérale, par exemple le carbonate de potassium, à une température de 50 à 80°C. On obtient un dérivé chloré de formule générale (IX), qu'on fait réagir finalement avec la *N*-méthylbenzothiazol-2-amine  
35 de formule générale (VII), dans un solvant polaire, par exemple le *N,N*-diméthylformamide, en présence d'une base minérale, par exemple le carbonate de potassium, à une température de 80 à 100°C, pour obtenir un composé de formule générale (I,  $R_2=CH_3$ ).

## Schéma 2



Les composés de départ de formule générale (II) sont disponibles dans le commerce.

Les composés de départ de formule générale (V) sont disponibles dans le commerce ou décrits dans les demandes de brevets EP-0109317 et EP-0524846.

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros des composés indiqués entre parenthèses dans les titres correspondent à ceux du tableau donné plus loin.

Exemple 1 (Composé N°1)

*N*-(Benzothiazolyl-2-yl)-4-phénylpipéridine-1-éthanamine.

1.1. *N*-(Benzothiazolyl-2-yl)-2-chloroacétamide, chlorhydrate.

Dans un ballon de 1 l on introduit 15 g (0,1 mole) de benzothiazol-2-amine et 200 ml de dioxane, on agite jusqu'à dissolution totale, on ajoute une solution de 11,3 g (0,1 mole) de chlorure de chloroacétyle et on chauffe le mélange au bain d'huile à 50°C pendant 24h.

On ajoute encore 5,6 g (0,05 mole) de chlorure de chloroacétyle en solution dans 50 ml de dioxane et on poursuit le chauffage à 50°C pendant une nuit.

On laisse refroidir le mélange, on sépare le précipité par filtration, on le lave avec un peu de dioxane puis avec de l'éther de pétrole et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 25,49 g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.2. *N*-(Benzothiazolyl-2-yl)-4-phénylpipéridine-1-acétamide.

Dans un ballon de 500 ml on introduit 2,63 g (0,01 mole) de chlorhydrate de *N*-(benzothiazolyl-2-yl)-2-chloroacétamide, 1,61 g (0,01 mole) de 4-phénylpipéridine, 2,76 g de carbonate de potassium et 80 ml de *N,N*-diméthylformamide et on chauffe le mélange à 50°C pendant 3h30.

On le laisse refroidir, on ajoute 160 ml d'eau, on collecte le précipité par filtration et on le sèche.

On obtient 3,15 g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.3. *N*-(Benzothiazolyl-2-yl)-4-phénylpipéridine-1-éthanamine.

Dans un ballon de 500 ml on introduit 430 mg (0,0112 mole) d'hydruure de lithium et d'aluminium puis 60 ml de tétrahydrofurane, et on chauffe la suspension au reflux.

On ajoute, goutte à goutte, 2 g (0,0056 mole) de *N*-(benzothiazolyl-2-yl)-4-phénylpipéridine-1-acétamide en solution

dans 30 ml de tétrahydrofurane, et on maintient le chauffage pendant encore 15 min.

On refroidit le mélange, on ajoute 56 ml d'acétate d'éthyle et 22 ml d'eau, on sépare la phase organique par décanta-  
5 tion, on évapore les solvants sous pression réduite et on sèche le résidu huileux sous pression réduite.

On obtient 2,48 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un  
mélange 9/1 de dichlorométhane et de méthanol, pour obtenir  
10 1,6 g d'huile jaune pâle qui cristallise.

Après recristallisation dans le propan-2-ol et séchage sous pression réduite on isole finalement 0,81 g de composé.

Point de fusion : 140-141°C.

15 Exemple 2 (Composé N°3)

*N*-(Benzothiazolyl-2-yl)-4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine-1-éthanamine, éthanedioate.

20 2.1. *N*-(Benzothiazolyl-2-yl)-4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine-1-acétamide.

Dans un ballon de 500 ml on introduit 2,26 g (0,0086 mole) de chlorhydrate de *N*-(benzothiazolyl-2-yl)-2-chloroacétamide, 2,29 g (0,01 mole) de chlorhydrate de 4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine, 4,14 g (0,03 mole) de carbonate de  
25 potassium et 80 ml de *N,N*-diméthylformamide, et on chauffe le mélange à 50°C pendant 2h30.

On laisse refroidir le mélange, on ajoute 240 ml d'eau, on le refroidit avec un bain de glace, on collecte le précipité  
30 blanc par filtration, on le lave abondamment à l'eau, et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 2,9 g de produit qu'on recristallise dans 30 ml d'éthanol. Après séchage on obtient 2,42 g de composé.

Point de fusion : 141-142°C.

35

2.2. *N*-(Benzothiazolyl-2-yl)-4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine-1-éthanamine, éthanedioate.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit, sous atmosphère d'azote, 1,3 g (0,00349 mole) de *N*-(benzothiazolyl-

2-yl)-4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine-1-acétamide en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute 1,09 ml, soit 3 équivalents, de complexe borane-sulfure de méthyle, et on chauffe le mélange au reflux pendant 4h.

- 5 On laisse refroidir le mélange à température ambiante, on ajoute un mélange de 53 ml d'acide chlorhydrique 2N et 25 ml de méthanol, on chauffe de nouveau au reflux pendant 1h30 et on laisse reposer une nuit.

- On ajoute au mélange de la soude concentrée jusqu'à pH  
10 basique, on l'extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le filtrat sous pression réduite.

- On obtient 1,6 g de produit huileux qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un  
15 mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,83 g d'huile opaque qu'on dissout dans le propan-2-ol avec un équivalent d'acide oxalique.

- Après recristallisation, filtration et séchage on isole  
20 finalement 0,73 g de composé.

Point de fusion : 155-156°C.

### Exemple 3 (Composé N°4)

- N-(Benzothiazol-2-yl)-N-méthyl-4-(phénylméthyl)pipéridine-  
25 1-éthanamine, éthanedioate.

#### 3.1. N-Méthylbenzothiazol-2-amine.

- Dans un ballon on introduit 10,2 ml d'anhydride acétique, on ajoute, goutte à goutte et tout en agitant, 4,3 ml d'acide  
30 formique, puis on chauffe le mélange à 50°C pendant 2h.

- On refroidit le mélange à température ambiante, on ajoute 10 ml de tétrahydrofurane sec puis, goutte à goutte, et sans que la température dépasse 40°C, une solution de 11,25 g (0,075 mole) de benzothiazol-2-amine dans 30 ml de tétra-  
35 hydrofurane sec et on laisse le mélange au repos pendant 2 jours.

On évapore le solvant sous pression réduite, on lave le résidu cristallin deux fois avec de l'éther de pétrole et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.



On obtient 13 g de *N*-(benzothiazol-2-yl)formamide intermédiaire.

On prépare une suspension de 0,854 g (0,0224 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 50 ml de tétrahydrofurane, on  
5 la chauffe au reflux, on ajoute une solution de 2 g (0,0112 mole) d'intermédiaire formylé dans 100 ml de tétrahydrofurane et on poursuit le chauffage pendant 30 min.

On refroidit le mélange, on ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle et, goutte à goutte, 38 ml d'eau, on sépare la phase organique par décantation, on l'évapore sous pression réduite,  
10 on triture le résidu cristallisé dans de l'éther de pétrole, on le filtre et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 1,5 g de composé.

15

3.2. 1-(2-Chloroéthyl)-4-(phénylméthyl)pipéridine.

Dans un ballon on introduit 3,5 g (0,02 mole) de 4-(phénylméthyl)pipéridine en solution dans 50 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 2,86 g (0,02 mole) de 1-bromo-2-chloro-  
20 éthane et 2,76 g (0,02 mole) de carbonate de potassium, et on agite le mélange vigoureusement à température ambiante pendant 1h.

On verse le mélange dans 250 ml d'eau glacée, et on l'extrait avec 2 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave la  
25 phase organique à l'eau salée et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 7 g de produit huileux qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle.

On obtient 2,1 g de produit purifié sous forme d'huile.

30

3.3. *N*-(Benzothiazol-2-yl)-*N*-méthyl-4-(phénylméthyl)pipéridine-1-éthanamine, éthanedioate.

On dissout 1 g (0,00421 mole) de 1-(2-chloroéthyl)-4-(phénylméthyl)pipéridine dans 25 ml de *N,N*-diméthylformamide, on  
35 ajoute 0,7 g (0,00426 mole) de *N*-méthylbenzothiazol-2-amine et 0,8 g de carbonate de potassium et on chauffe le mélange à 100°C pendant 1h.

On le refroidit avec un bain de glace, on ajoute 50 ml d'eau, on l'extrait avec 2 fois 100 ml d'acétate d'éthyle,

on lave la phase organique à l'eau salée et on l'évapore. On obtient un résidu huileux qu'on purifie par deux chromatographies successives sur colonne de gel de silice, la première en éluant avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et de méthanol, et la seconde en éluant avec de l'acétate d'éthyle.

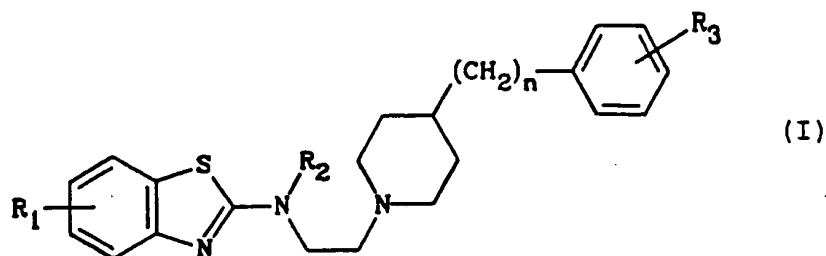
On obtient 0,3 g de composé dont on prélève 0,1 g pour former l'oxalate dans l'éthanol.

Point de fusion : 164-166°C.

10

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "ox." désigne un oxalate, ou éthanedioate et "fum." désigne un fumarate, ou (E)-2-butènedioate. Entre parenthèses est indiqué le rapport molaire acide : base.

Tableau



N°	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Sel	F (°C)
1	0	H	H	H	-	140-141
2	1	H	H	H	ox. (1,05:1)	141-142
3	1	H	H	4-F	ox. (1:1)	155-156
4	1	H	CH <sub>3</sub>	H	fum. (1,2:1)	150-151
5	1	H	CH <sub>3</sub>	4-F	ox. (1,15:1)	164-166
6	1	6-Cl	H	4-F	fum. (1,9:1)	137-140
7	1	6-CH <sub>3</sub>	H	4-F	-	118-119
8	1	6-OCH <sub>3</sub>	H	H	-	148-149
9	1	6-OCH <sub>3</sub>	H	4-F	-	123-124
10	2	H	H	H	-	107-108
11	2	H	H	4-F	ox. (2:1)	189-190
12	2	6-OCH <sub>3</sub>	H	H	-	107-108
13	3	H	H	H	-	129-130
14	2	H	H	2-F	ox. (2:1)	179-180
15	2	H	H	3-F	fum. (1:2)	159-160
16	2	H	H	2,4-F	fum. (1:2)	168-169
17	2	H	H	3,4-F	fum. (2:1)	156-158
18	2	H	H	3,5-F	fum. (1,2:1)	100-138
					fum. (1:2)	158-159

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives thérapeutiques.

- 5 Ainsi ils ont fait l'objet d'une étude quant à leur activité neuroprotectrice dans un modèle d'ischémie focale permanente provoquée par occlusion intraluminale de l'artère cérébrale moyenne chez le rat, selon une méthode analogue à celle décrite dans *Stroke* (1989) 20 84-91.
- 10 Sous anesthésie au methohexital sodique on ligature l'artère ptérygopalatine, l'artère carotide commune et l'artère carotide externe gauche et on introduit un fil de polyamide dans l'artère carotide interne sur une longueur d'environ 18 mm correspondant à la distance qui sépare la naissance de
- 15 l'artère carotide interne de celle de l'artère cérébrale moyenne.

Les composés à étudier sont administrés après l'occlusion par voie intraveineuse.

- 24 h après l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne on sacrifie les animaux et on prélève le cerveau.
- 20 On évalue le volume de l'infarctus cérébral à partir de la mesure de la surface de la nécrose sur 6 coupes coronales colorées par le chlorure de 2,3,5-triphényltétrazolium.
- A titre d'exemple, le composé N°11 du tableau qui précède
- 25 réduit significativement le volume de l'infarctus d'environ 48%, à la dose de 1 mg/kg administrée par voie intraveineuse aux temps 10 min, 1 h 30 min, 3 h et 6 h après l'occlusion.

- Les composés de l'invention ont aussi été soumis au test de
- 30 l'ischémie cérébrale globale chez la souris.
- L'ischémie est due à un arrêt cardiaque induit par une injection intraveineuse rapide de chlorure de magnésium.
- Dans ce test on mesure le "temps de survie", c'est-à-dire l'intervalle entre le moment de l'injection de chlorure de
- 35 magnésium et le dernier mouvement respiratoire observable de chaque souris. Ce dernier mouvement est considéré comme l'indice ultime d'une fonction du système nerveux central.
- L'arrêt respiratoire apparaît approximativement 19 secondes après l'injection de chlorure de magnésium.

Des souris mâles (Charles River CD1) sont étudiées par groupes de 10. Elles sont nourries et abreuvées ad libitum avant les essais. Le temps de survie est mesuré 10 minutes après l'administration intrapéritonéale des composés de l'invention. Les résultats sont donnés sous la forme de la différence entre le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le composé et le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le liquide véhicule. Les rapports entre les modifications dans le terme de survie et la dose du composé sont enregistrés graphiquement selon une courbe semilogarithmique. Cette courbe permet le calcul de la "dose efficace 3 secondes" ( $DE_3$ ), c'est-à-dire la dose (en mg/kg) qui produit une augmentation de 3 secondes du temps de survie par rapport au groupe témoin de 10 souris non traitées. Une augmentation de 3 secondes du temps de survie est à la fois significative statistiquement et reproductible. Les  $DE_3$  des composés de l'invention les plus actifs sont inférieures à 5 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Les composés selon l'invention ont aussi fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques  $D_4$  obtenus par transfection de récepteurs humains  $D_{4.4}$  dans des cellules CHO, essentiellement comme décrit par Van Tol. et coll., *Nature* (1991) 350 610-614 et Van Tol. et coll., *Nature* (1992) 358 149-152.

Le jour de l'expérience, la préparation membranaire (Receptor Biology, Inc., Glen Echo, MD20812, USA), stockée à  $-80^{\circ}\text{C}$ , est décongelée rapidement puis diluée dans 20 volumes de tampon d'incubation (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM,  $\text{CaCl}_2$  2 mM,  $\text{MgCl}_2$  5mM, pH=7,5).

La suspension membranaire (100  $\mu\text{l}$ , 78  $\mu\text{g}$  de membrane) est incubée à  $25^{\circ}\text{C}$  pendant 60 min en présence 0,5 nM de [ $^3\text{H}$ ]spiperone (activité spécifique 17 à 20 Ci/mMole, New England Nuclear/Du Pont de Nemours, Boston, MA, USA) dans un volume final de 1 ml de tampon d'incubation en présence ou en absence de composé à tester.

L'incubation est terminée par filtration, avec utilisation de filtres Whatman GF/B® préalablement traités avec de la

polyéthylénimine (0,5%). Chaque tube réactionnel est rincé trois fois avec 3 ml de tampon Tris-NaCl (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, pH=7,5).

Les filtres sont séchés dans une étuve à 120°C pendant 5 min. La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par scintigraphie liquide. La liaison non-spécifique est déterminée en présence de 1  $\mu$ M d'halopéridol. Pour chaque concentration de composé étudié, le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de la [ $^3$ H]spiperone est calculé, puis la  $CI_{50}$ , concentration qui inhibe 50% de la liaison, est déterminée. Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention sont de l'ordre de 3 à 30 nM.

- 15 Les résultats des essais montrent que, *in vivo*, les composés selon l'invention ont des propriétés neuroprotectrices et que, *in vitro*, ils déplacent la liaison spécifique de la [ $^3$ H]spiperone aux récepteurs dopaminergiques  $D_{4.4}$  humains.
- 20 En conséquence ils peuvent être utilisés, d'une part, pour le traitement et la prévention de désordres cérébrovasculaires d'origine ischémique ou hypoxique (infarctus cérébral, traumatisme crânien ou médullaire, arrêt cardiaque ou respiratoire, attaque ischémique transitoire, asphyxie périnatale), du glaucome, des maladies neurodégénératives
- 25 progressives (démences séniles, comme la maladie d'Alzheimer, démences vasculaires, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, atrophie olivo-ponto-cérébelleaire, sclérose latérale amyotrophique, maladies neurodégénératives d'origine virale, etc), et dans la prévention des accidents
- 30 ischémiques cérébraux associés à la chirurgie cardiaque et vasculaire ou à la thérapie endovasculaire.

Ils peuvent être utilisés, d'autre part, pour le traitement

35 des psychoses, en particulier de la schizophrénie (formes déficitaire et productive) et des symptômes extrapyramidaux aigus et chroniques, induits par les neuroleptiques ou consécutifs à la maladie de Parkinson, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des

phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, pour le traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression psychotique, pour le traitement de la dépendance induite par les stupéfiants et l'alcool et des

5 troubles de la fonction hypothalamo-hypophysaire, et pour le traitement des troubles cognitifs liés à l'âge ou à la maladie d'Alzheimer.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes

10 galéniques, associés à des excipients appropriés, pour l'administration entérale, parentérale ou transdermique, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables, suppositoires, "patches", etc, dosés pour permettre une administra-

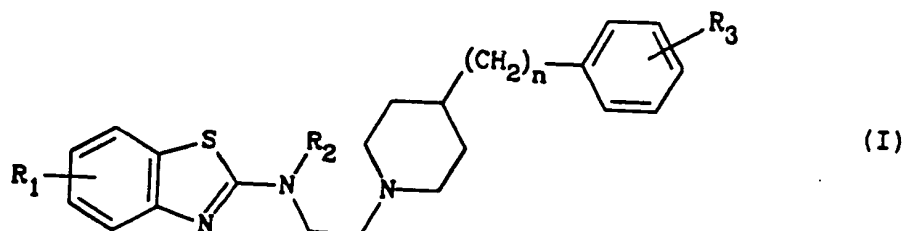
15 tion journalière de 1 à 500 mg de substance active.

## Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5

10



dans laquelle

n représente le nombre 0, 1, 2 ou 3,

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy,

15 R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un ou deux atomes d'halogène,

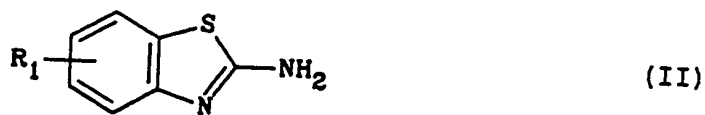
à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

20 2. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

- pour préparer un composé dans la formule duquel R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène,

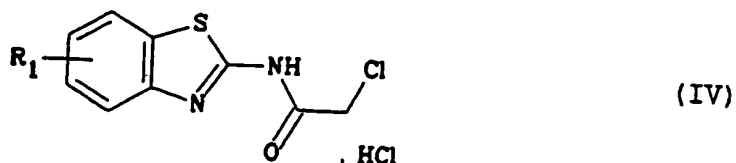
on fait réagir un composé de formule générale (II)

25



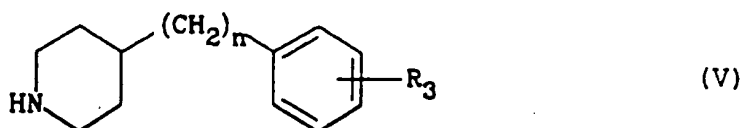
30 dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini dans la revendication 1, avec le chlorure de chloroacétyle, pour obtenir un amide de formule générale (IV)

35

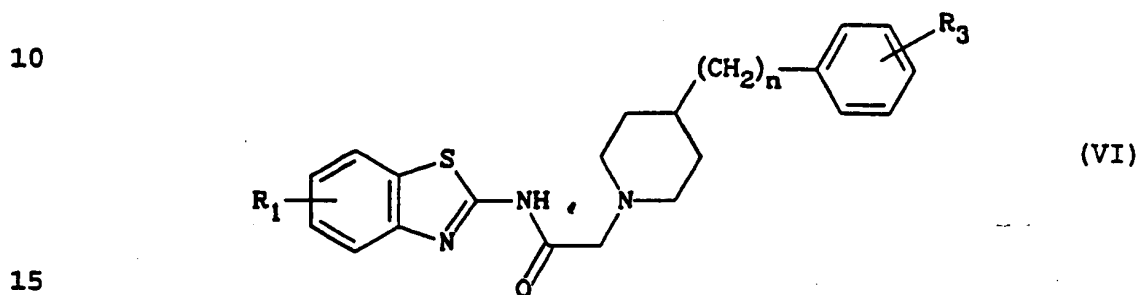




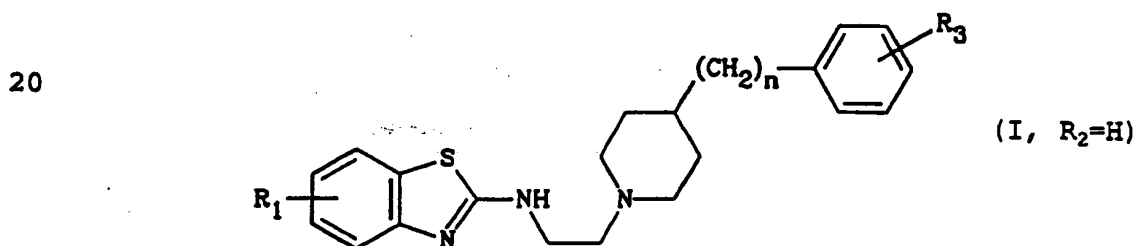
qu'on fait réagir avec une pipéridine de formule générale (V)



dans laquelle n et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir un amide de formule générale (VI)

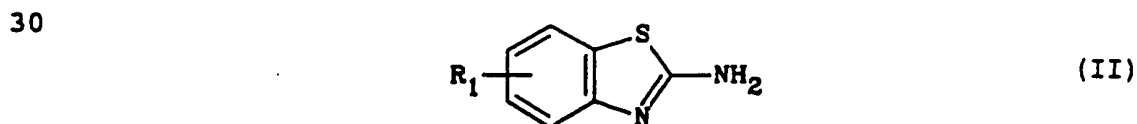


qu'on réduit finalement en amine de formule générale (I, avec R<sub>2</sub>=H)

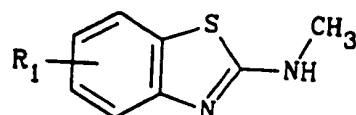


ou bien,

- pour préparer un composé dans la formule duquel R<sub>2</sub> représente un groupe méthyle,  
on fait réagir un composé de formule générale (II)



dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini dans la revendication 1,  
35 d'abord avec un mélange d'anhydride acétique et d'acide formique, puis on réduit l'intermédiaire N-formylé ainsi obtenu pour obtenir une N-méthylbenzothiazol-2-amine de formule générale (VII)

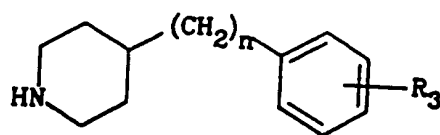


(VII)

5

et, par ailleurs, on fait réagir une pipéridine de formule générale (V)

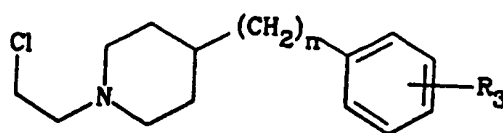
10



(V)

dans laquelle n et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, avec le 1-bromo-2-chloroéthane, pour obtenir un dérivé chloré de formule générale (IX)

15



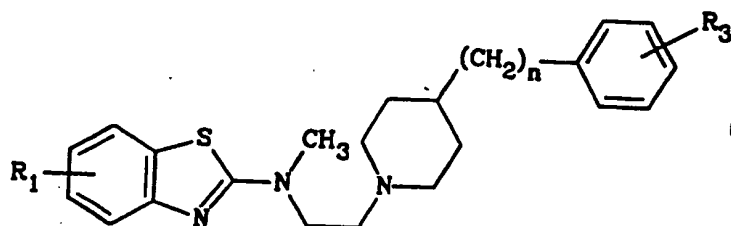
(IX)

20

qu'on fait réagir finalement avec la N-méthylbenzothiazol-2-amine de formule générale (VII)

pour obtenir un composé de formule générale (I, avec R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>)

25

(I, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>)

30

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 et 2.

35

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 et 2, associé à un excipient.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2753970

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 533443  
FR 9611925

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 184 257 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) * revendications *	1,3,4
	---	
A	EP 0 199 400 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) * revendications *	1,3,4
	---	
A	ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES, vol. 35, no. 7, Juillet 1977, PARIS FR, pages 295-307, XP002032293 G.FOSCOLOS ET AL: "Synthèse et étude pharmacodynamique de nouveaux dérivés du benzothiazole" * le document en entier *	1,3,4
	-----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
4 Juin 1997		Henry, J
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1503 01.82 (P06C13)

THIS PAGE BLANK (USPTO)